



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10045619 A**(43) Date of publication of application: **17 . 02 . 98**

(51) Int. Cl

**A61K 38/27**  
**A61K 38/27**  
**A61K 47/42**  
**// C07K 7/06**

(21) Application number: **08201888**(22) Date of filing: **31 . 07 . 96**(71) Applicant: **KAKEN PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor:  
**MORIYA FUMIYOSHI**  
**OCHIAI AKIKO**  
**GOTO TAKASHI**  
**HIRAYAMA MAKOTO**  
**OTANI TOSHIO**

(54) **ORAL PREPARATION CONTAINING GROWTH HORMONE SECRETOMOTOR PEPTIDE**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject preparation having small interaction with conventionally used additives, chemically stable excellent in absorption in gastrointestinal tract by combining a peptide promoting secretion of a growth hormone and a crystalline cellulose.

**SOLUTION:** This preparation contains (A) the peptide or its salts promoting the secretion of the growth hormone,

(B) (i) crystalline cellulose and/or (ii) a water-swelling modified cellulose. Preferably (A) is a peptide having 3-10 amino acid residue and/or amino acid derivative residue, specially, D-alanyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-aranyl-L-aranyl-L-tryptophyl-D-phenylaranyl-L-lysine amide hydrochloride, the weight ratio of the component (A) and (B) is 1:0.5-200, the surface of the particle of the component (i) is coated with a water soluble polymer compound and the component (ii) is methyl cellulose, etc.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-45619

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月17日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/27	ADD		A 6 1 K 37/36	ADD
	A E E		47/42	B
47/42			C 0 7 K 7/06	Z N A
// C 0 7 K 7/06	Z N A		A 6 1 K 37/36	A E E

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-201888

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月31日

(71) 出願人 000124269

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込 2 丁目28番 8 号

(72) 発明者 森屋 文佳

静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社  
総合研究所内

(72) 発明者 落合 明子

静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社  
総合研究所内

(72) 発明者 後藤 貴

静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社  
総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 中村 静男 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤

(57) 【要約】

【課題】 化学的安定性が良好であり、経口投与後の受動輸送を活性化させるとともに、タンパク質分解酵素の活性を抑制し、成長ホルモンの分泌を促進するペプチドの吸収性を向上させた成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤を提供すること。

【解決手段】 (A) 成長ホルモンの分泌を促進するペプチドまたはその塩と、(B) 結晶セルロースおよび／または水膨潤性変性セルロースとを含有してなる成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) 成長ホルモンの分泌を促進するペプチドまたはその塩と、(B) 結晶セルロースおよび／または水膨潤性変性セルロースとを含有することを特徴とする成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤。

【請求項2】 (A) 成分のペプチドまたはその塩が、アミノ酸残基および／またはアミノ酸誘導体残基3～10個を有するものである請求項1に記載の経口製剤。

【請求項3】 (A) 成分のペプチドが、  
D-アラニル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド、  
L-ヒスチジル-2-メチル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド、  
L-アラニル-L-ヒスチジル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミドおよびL-ヒスチジル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミドからなる群から選ばれる請求項2に記載の経口製剤。

【請求項4】 (A) 成分が、D-アラニル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド二塩酸塩である請求項3に記載の経口製剤。

【請求項5】 (A) 成分と(B)成分の重量比が1:0.5～200である請求項1に記載の経口製剤。

【請求項6】 (B) 成分の結晶セルロースが、その粒子表面を水溶性高分子化合物で被覆したものである請求項1に記載の経口製剤。

【請求項7】 (B) 成分の水膨潤性変性セルロースが、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1に記載の経口製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤に関し、さらに詳しくは、化学的安定性が良好である上、経口投与後の受動輸送を活性化させるとともに、タンパク質分解酵素の活性を抑制し、成長ホルモンの分泌を促進するペプチドまたはその塩(Growth Hormone releasing peptide、以下GHRPと略記することがある。)の吸収性を向上させた成長ホルモン分泌能に優れる経口製剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】成長ホルモン(Growth Hormone)は、脳下垂体前葉の好酸性細胞で産生される成長促進ペプチ

ドホルモンであって、このホルモンが欠乏すると成長ホルモン分泌不全性低身長症や成長ホルモン分泌不全が認められるターナー症候群などの疾患をもたらす。これらの疾患の治療には、現在、成長ホルモンそのものを、医療機関において週に2～3回程度筋肉注射するか、あるいは週6～7回程度皮下へ自己注射する処置がとられている。しかしながら、この成長ホルモンによる療法は注射療法であるため、患者は注射の苦痛からは逃れられず、長期間の治療は患者に対して多くの負担を負わせているため、より負担の少ない治療法の開発が望まれている。

【0003】ところで、上記成長ホルモンは、視床下部中に存在する成長ホルモン分泌促進因子と抑制因子のソマトスタチンによって、その分泌が調節されることが知られている。この視床下部中に存在する成長ホルモン分泌促進因子は、ヒトの場合約40個のアミノ酸残基を有するペプチドであり、ヒトの細胞から分離、精製したもの、あるいはペプチドシンセサイザーを用いて合成したものなどが、体内診断薬や小人症の治療薬として用いられて始めている。しかしながら、ヒトの細胞から分離、精製する方法は量的に限りがあり、また、合成法では、40個近くのアミノ酸を縮合せねばならず、操作が煩雑で、かつ長時間を要し、コストが高いという問題がある。

【0004】そこで、アミノ酸の結合数が短かく、合成が容易であって、かつ成長ホルモンの分泌を促進するペプチドの開発研究が積極的に行われ、例えば5個のアミノ酸残基と1個のアミノ酸誘導体残基からなるペプチドであるL-ヒスチジル-2-メチル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド(Hexarelin、ヘキサレリン)、D-アラニル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド二塩酸塩(以下、GHRP-2と称す)などが、GHRPとして有用であることが見出されている。

【0005】しかしながら、近年、多くのペプチドやタンパク質からなる医薬品が医療に供されているが、これらは一般に化学的に不安定である上、経口投与した場合、生物学的利用率が極めて低く、有効な薬理効果が発現できず、かつ消化管に存在する種々のタンパク質分解酵素により分解されやすいことから、多くは注射剤として供されている。また、ペプチドやタンパク質からなる医薬品について、経口投与による消化管からの吸収促進についても、吸収促進剤の併用、タンパク質分解酵素阻害剤の併用、イオントフォーシス、混合ミセルなど、様々な研究がなされているが、未だ実用化に至っていないのが現状である。

【0006】上記GHRPが小人症治療用に注射薬として供された場合、上述のように治療上頻回の投与を余儀

なくされ、その結果、苦痛や通院などにより、患者に大きな負担を強いることになる。したがって、この問題を解決するには、経口製剤として供することが必要不可欠となる。しかしながら、このGHRPはペプチド医薬品であることから、汎用される添加物との相互作用が頻発し、また、単一では相互作用を起こさない添加物でもその複数を組み合わせると相互作用が顕著に現われることがあり、変色や含量低下を起こしやすく、長期的に化学的安定性が保持される経口製剤を製造することは容易ではないのが実状であった。また、消化管における吸収性が低い上、タンパク質分解酵素による分解を受けやすいなどの問題もあり、経口製剤として供するには、これらの問題を解決することも不可欠である。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような実情のもとで、汎用される添加物との相互作用が小さく、化学的に安定であり、消化管における吸収性が良く、かつタンパク質分解酵素による分解を受けにくいなどの特徴を有し、成長ホルモン分泌促進能に優れる、成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤を提供することを目的とするものである。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の優れた性質を有する成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、GHRPと結晶セルロースや水膨潤性変性セルロースとを組み合わせたものは、(1) 化学的に安定であること、(2) 経口投与後に消化液を吸収して、GHRPの濃度が部分的に高いスラリーを形成することにより、いわゆる受動輸送による吸収が増加すること、(3) GHRPと結晶セルロースや水膨潤性変性セルロースとの間に生じる吸着平衡に伴う立体障害により、あるいは水膨潤性変性セルロースが酸性物質であることにより、タンパク質分解酵素の活性を抑制しうること、などの機能を同時に有し、成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤として、その目的に適合しうることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、(A) GHRPと、(B) 結晶セルロースおよび／または水膨潤性変性セルロースとを含有することを特徴とする成長ホルモン分泌促進ペプチド含有経口製剤を提供するものである。

#### 【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の経口製剤において、(A) 成分として用いられるGHRPにおけるペプチドは、下垂体からの成長ホルモン分泌を促進させる薬理活性を有するペプチドであればよく、そのアミノ酸残基やアミノ酸誘導体残基の数および由来(例えば、ヒトの細胞より分離、精製したもの、合成品、半合成品、遺伝子工学により得られたものなど)などについては、特に制限はないが、薬理活性お

よび吸収性などの点から、アミノ酸残基および／またはアミノ酸誘導体残基3～10個を有するものが好適である。

【0011】アミノ酸誘導体としては、アルキル置換トリプトファン、 $\beta$ -ナフチルアラニン、 $\alpha$ -ナフチルアラニン、3,4-ジヒドロフェニルアラニン、メチルバリンなどが挙げられる。また、アミノ酸およびアミノ酸誘導体はL体、D体のいずれも含む。

【0012】また、GHRPの塩は酸付加塩であり、この酸付加塩を形成しうる酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グルコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フタル酸、フェニル酢酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、蓚酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸などの中から、医薬上許容される酸付加塩を形成しうるものが適宜選ばれる。

【0013】アミノ酸残基および／またはアミノ酸誘導体残基3～10個を有するGHRPとしては、例えばD-アラニル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド二塩酸塩(GHRP-2)、L-ヒスチジル-2-メチル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド(Hexarelin、ヘキサレリン)、L-アラニル-L-ヒスチジル-3-(ナフタレン-2-イル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド、L-ヒスチジル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミドおよびD-アラニル-2-メチル-D-トリプトフィル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド、さらには特開平5-507066号公報、特開平5-509105号公報、特開平7-507039号公報、WO96/10040公報などに記載されているものなどが挙げられるが、これらの中で、特に薬理活性の面から、GHRP-2が好適である。

【0014】本発明の経口製剤においては、該(A)成分として、GHRPを1種用いてもよいし、2種以上組み合わせ用いてもよい。

【0015】次に、本発明の経口製剤においては、(B)成分として、結晶セルロースおよび／または水膨潤性変性セルロースが用いられる。ここで結晶セルロースとは、 $\alpha$ -セルロースを鉍酸により部分的に解重合(加水分解)して非結晶領域を除去し、結晶領域のセルロースを精製、乾燥することによって得られた白色～灰白色の結晶性粉末のことである。このような結晶セルロースは「アビセル」[商品名、旭化成工業(株)製]な

どの市販品として容易に入手することができる。

【0016】また、この結晶セルロース粒子の表面を水溶性高分子化合物で被覆したもの（以下、粒子表面を水溶性高分子化合物で被覆された結晶セルロースは、コロイダルタイプ結晶セルロースと称す）は、水中に投入すると、水溶性高分子化合物がまず膨潤溶解して二次凝集物である個々の粒子が崩壊し、構成単位である微細なセルロース結晶体がコロイド分散体となった網目構造を形成する（この際、水溶性高分子化合物が保護コロイドとして作用する）性質を有しており、したがって、GHRPに配合した場合、後述のようにタンパク質分解酵素の活性が効果的に阻害されるので、特に好適である。このような粒子表面を水溶性高分子化合物で被覆した結晶セルロースは、上記「アビセル」のコロイダルグレードとして入手することができる。

【0017】一方、水膨潤性変性セルロースとは、水に投入した場合、水に実質的に不溶であるが水によって膨潤する性質を有するセルロースを化学的に変性させたもののことであり、その具体例としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが好ましく挙げられる。

【0018】ここで、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウムとは、カルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋重合体であり、「Ac-Di-Sol」[商標名、旭化成工業（株）製]などの市販品として容易に入手することができる。

【0019】また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの水酸基の一部にプロピレンオキシドを付加してなるとヒドロキシプロポキシ基の含有量が5.0～16.0重量%程度のものである。

【0020】本発明の経口製剤においては、(B)成分として、上記結晶セルロースや水膨潤性変性セルロース（以下、両者を総称して、水膨潤性セルロース類と称すことがある。）を1種用いてもよいし、2種以上組み合わせて用いてもよい。

【0021】本発明の経口製剤においては、(A)成分のGHRPに対し、上記(B)成分の水膨潤性セルロース類を配合することにより、下記の効果を奏する。

【0022】例えば、pH1.2～6.8の緩衝液を用いたGHRP（ここでは、GHRP-2を使用）の溶出試験において、GHRPに結晶セルロースや水膨潤性変性セルロースを配合したものは、水溶性添加物を配合したものに比べて溶出速度が遅延する傾向がみられる。これは結晶セルロースや水膨潤性変性セルロースが緩衝液を吸収して膨潤し、スラリーを形成するため、GHRPの緩衝液中への溶出が抑制されるためであると推察される。すなわち、緩やかな攪拌状態では、スラリー中において、GHRPの濃度が、比較的長い時間高い状態で保

持されると考えられる。これは、高分子マトリックス中に薬剤を包埋させ、強力な徐放効果を与えるということとは意味が異なり、スラリーを強く攪拌した場合には、セルロースの拡散とともに、GHRPもすべて簡単に緩衝液中に溶出する状態、すなわち、スラリーがGHRPの高濃度液をその内部に含んで保持している状態にあることを意味する。このことは、製剤として経口投与した場合、消化液を吸収して形成されるスラリー中のGHRPを、消化管粘膜に対して局所的に高い濃度で接触させることが可能であることを示し、いわゆる受動輸送による吸収が増加する可能性を示唆するものである。

【0023】また、GHRPに、結晶セルロース、特にコロイダルタイプ結晶セルロースまたは水膨潤性変性セルロース、特にカルボキシメチルセルロースを配合したものは、タンパク質分解酵素、特にGHRPを分解しやすいトリプシンやキモトリプシンの活性至適pHであるpH7～8付近の環境で、GHRPがコロイダルタイプ結晶セルロースまたはカルボキシメチルセルロースとの間に吸着平衡を生じ、その立体障害によると考えられるタンパク質分解酵素の活性の阻害化傾向が認められる。このことから、本発明の製剤を経口投与した場合、GHRPがタンパク質分解酵素による分解を受けずに未変化体として消化管内に存在する時間が長くなり、吸収性が改善されるものと考えられる。さらに、水膨潤性変性セルロースがカルボキシメチルセルロースである場合、水に分散させると酸性を示すことから、消化管内のpHを酸性側に移動させ、タンパク質分解酵素の活性を低下させることも考えられる。

【0024】本発明の経口製剤においては、必要に応じて、かつ製剤の形態に応じて、さらにD-マンニトール、キシリトール、D-ソルビトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび軽質無水ケイ酸からなる群より選ばれた少なくとも1種の添加剤を、製剤の形態に応じて、適宜選択して含有させることができる。

【0025】本発明の経口製剤における(A)成分であるGHRPと(B)成分との重量比は、製剤の形態に応じて適宜選択すべきであるが、一般的には1:0.5～200、好ましくは1:1～100、さらに好ましくは1:1.5～50である。

【0026】本発明の経口製剤の形態には特に制限はなく、通常の経口投与剤型、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤（細粒剤）、ドライシロップ剤、シロップ剤などが可能である。

【0027】

【実施例】次に、本発明を実施例および試験例によってさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例に限定されるものではない。

【0028】なお、使用した材料の性状や商品名などを

次に示す。

(1) 結晶セルロース：アビセルPH-101、PH-301 [旭化成工業 (株) 製]

(2) コロイダルタイプ結晶セルロース：アビセルRC591NF [旭化成工業 (株) 製]

(3) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース：LH-11 [信越化学工業 (株) 製] (ヒドロキシプロポキシ基含有10.0~13.0重量%、粒度149 $\mu$ mパス98重量%以上、粒度177 $\mu$ mオン0.5重量%)

顆粒剤処方 (1000mg 中)

GHRP-2	10 mg
コロイダルタイプ結晶セルロース	400 mg
マンニトール	574 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	16 mg

計

1000 mg

GHRP-2 10g、コロイダルタイプ結晶セルロース400gおよびマンニトール574gを撹拌造粒機により混合し、混合末を得た。別に、ヒドロキシプロピルセルロース16gをイソプロパノール200mlに溶解して液状結合剤とした。

【0030】混合末に液状結合剤を添加し、練合を行 ※

顆粒剤処方 (1000mg 中)

GHRP-2	10 mg
マンニトール	974 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	16 mg

計

1000 mg

GHRP-2 10gおよびマンニトール974gを撹拌造粒機により混合し、混合末を得た。別に、ヒドロキシプロピルセルロース16gをイソプロパノール200mlに溶かして液状結合剤とした。

【0032】混合末に液状結合剤を添加し、練合を行 ★

錠剤処方 (1錠中)

GHRP-2	11 mg
結晶セルロース	121 mg
乳糖	20 mg
タルク	6 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

計

180 mg

GHRP-2 1.1g、結晶セルロース (アビセルPH-301) 12.1g、乳糖2g、タルク0.6gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11) 2gを乳鉢を用いて混合し、更にステアリン酸マグネシウム0.2gを添加して混合して混合末を得た。 ☆

散剤処方 (1000mg 中)

GHRP-2	11 mg
コロイダルタイプ結晶セルロース	400 mg
白糖	100 mg
アスパルテーム	40 mg
D-マンニトール	387 mg

\*%以下)

LH-21 [信越化学工業 (株) 製] (ヒドロキシプロポキシ基含有10.0~13.0重量%、粒度74 $\mu$ mパス90重量%以上、粒度105 $\mu$ mオン1.0重量%以下)

(4) マクロゴール6000 [日本油脂 (株) 製]

(5) メタクリル酸コポリマー：オイドラギットE [レーム・ファーマ製]

【0029】実施例1

※い、0.8mm孔径のスクリーンをセットした押し出し造粒機を用いて顆粒を製造した。50℃で3時間乾燥した後、12メッシュおよび42メッシュの篩を用いて篩別し、顆粒剤を得た。

20 【0031】比較例1

★い、0.8mm孔径のスクリーンをセットした押し出し造粒機を用いて顆粒を製造した。50℃で3時間乾燥した後、12メッシュおよび42メッシュの篩を用いて篩別し、顆粒剤を得た (以下、対照1と称す)。

30

【0033】実施例2

☆【0034】上記混合末を直径8.0mmの白および基石型の杵をセットした成形機で1錠180mgとなるように圧縮成形し、錠剤を得た。

【0035】実施例3

9	10
ヒドロキシプロピルセルロース	12 mg
クエン酸	40 mg
塩化ナトリウム	10 mg
計	1000 mg

GHRP-2 1. 1 g、コロイダルタイプ結晶セルロース40 g、白糖10 g、アスパルテーム4 g、D-マンニトール38. 7 g、クエン酸4 gおよび塩化ナトリウム1 gを撹拌造粒機により混合末とした。別にヒドロキシプロピルセルロース1. 2 gをイソプロパノール4 \*

\* 0 mlに溶かし、液状結合剤とした。

【0036】混合末に液状結合剤を添加し、造粒を行い、50℃で3時間乾燥した後、42メッシュの篩を用いて篩過し、散剤を得た。

【0037】実施例4

顆粒剤処方 (1000 mg 中)

GHRP-2	11 mg
乳糖	841. 7 mg
カルボキシメチルセルロース	45. 7 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	18. 3 mg
メタクリル酸コポリマー	60. 7 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6. 8 mg
マクロゴール6000	11. 3 mg
ステアリン酸マグネシウム	4. 5 mg
計	1000 mg

GHRP-2 12. 2 g、乳糖921. 8 gおよびカルボキシメチルセルロース50 gを撹拌造粒機により混合末とした。別にヒドロキシプロピルセルロース20 gをイソプロパノール200 mlに溶かし、液状結合剤とした。

【0038】混合末に液状結合剤を添加し、練合を行い、0. 8 mm孔径のスクリーンをセットした押し出し造粒機を用いて顆粒を製造した。50℃で3時間乾燥した後、16メッシュおよび30メッシュの篩を用いて篩※

※別し、顆粒を得た。

【0039】顆粒80 gに対しメタクリル酸コポリマー6. 63 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース0. 74 g、マクロゴール6000 1. 23 gおよびステアリン酸マグネシウム0. 49 gを水20重量%およびエタノール80重量%の混液93 mlに溶かし皮膜剤液とし、流動層コーティング装置を用いて皮膜を施した。

【0040】比較例2

カプセル剤処方 (1000 mg 中)

GHRP-2	11 mg
乳糖	189 mg
計	200 mg

GHRP-2 0. 22 gおよび乳糖3. 779 gを乳糖を用いて均一に混合し、混合末を得た。混合末0. 2 g (GHRP-2 含量11 mg) を1号サイズのゼラチン★

★ンカプセルに充填し、カプセル剤とした (以下、対照3と称す)。

【0041】実施例5

錠剤処方 (1錠中)

GHRP-2	20 mg
結晶セルロース	60 mg
D-マンニトール	68. 4 mg
タルク	6 mg
カルボキシメチルセルロース	17. 5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1. 6 mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 8 mg
計	175. 3 mg

GHRP-2 20 g、結晶セルロース (アビスルPH-30) 60 g、D-マンニトール68. 4 g、タルク6 gおよびカルボキシメチルセルロース17. 5 gを撹拌造粒機により混合末とした。別にヒドロキシプロピルセルロース1. 6 gをエタノール50 mlに溶解し、液状結合剤とした。

【0042】混合末に液状結合剤を添加し、造粒を行い顆粒を製造した。50℃で3時間乾燥した後、42メッシュの篩を用いて篩過し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1. 8 gを添加し、ポリ袋を用いて混合した。

50 【0043】上記混合末を直径7. 5 mmの白および基

11

石型の杵をセットした成形機で1錠175.3mgとなるように圧縮成形し、錠剤を得た。

# 【0044】実施例6

ヒドロキシプロピルメチルセルロース78重量%およびプロピレングリコール22重量%から成る混合末を、水\*

顆粒剤処方(1000mg中)

GHRP-2	20 mg
コロイダルタイプ結晶セルロース	50 mg
D-マンニトール	909 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	16 mg
軽質無水ケイ酸	5 mg

計

1000 mg

GHRP-2 20g、コロイダルタイプ結晶セルロース(アビスルRC591NF)50gおよびD-マンニトール909gを撹拌造粒機により混合末とした。別にヒドロキシプロピルセルロース16gをイソプロパノール200mlに溶解し、液状結合剤とした。

【0046】混合末に液状結合剤を添加し、練合を行 ※

散剤処方(1000mg中)

GHRP-2	20 mg
コロイダルタイプ結晶セルロース	400 mg
D-マンニトール	567 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	8 mg
軽質無水ケイ酸	5 mg

計

1000 mg

GHRP-2 20g、コロイダルタイプ結晶セルロース(アビスルRC591NF)400gおよびD-マンニトール567gを撹拌造粒機により混合末とした。別にヒドロキシプロピルセルロース8gをイソプロパノール100mlに溶解し、液状結合剤とした。

【0048】混合末に液状結合剤を添加し、造粒を行い、50℃で3時間乾燥した後、42メッシュの篩を用いて篩過し、凝集防止剤として軽質無水ケイ酸を0.5重量%に相当する量を添加し、ポリ袋中で混合し散剤を得た。

★

12

\*90重量%およびイソプロパノール10重量%の混液に溶解して皮膜剤液とし、実施例5の錠剤に対し1.5重量%に相当する皮膜をコーティング装置を用いて施し、フィルムコーティング錠を得た。

# 【0045】実施例7

※い、0.8mm孔径のスクリーンをセットした押し出し造粒機を用いて顆粒を製造した。50℃で3時間乾燥した後、12メッシュおよび42メッシュの篩を用いて篩別し、凝集防止剤として軽質無水ケイ酸5重量%に相当する量を添加し、ポリ袋中で混合し顆粒剤を得た。

# 【0047】実施例8

★【0049】次に、試験例により、本発明の効果につき詳細に説明する。

# 【0050】試験例1

実施例1および比較例1(対照1)の顆粒剤各1g(各々GHRP-2 10mg含有)につき、pH1.2の緩衝液(日本薬局方、第1液)を試験液とし、パドル法(50rpm)により、溶出試験を実施した。結果を表1に示す。

# 【0051】

# 【表1】

30



表 1

溶出時間 (分)	溶 出 率 (%)	
	実施例 1	比較例 1 (対照 1)
2	50	80
4	64	100
6	67	103
8	72	102
10	75	102
15	80	101
20	85	102

【0052】比較例1(対照1)の製剤では約4分程度で溶出が完了(溶出率100%)したが、実施例1の製剤では4分後で64%、20分でも85%程度の溶出率であり、コロイダルタイプ結晶セルロースがフラスコの底で円錐状のスラリーを形成しながら回転していた。このスラリーの中ではGHRP-2が試験液中への拡散を抑制され、濃度の高い状態で存在していると考えられる。

【0053】このことは液中でスラリーを形成する結晶セルロースまたは水膨潤性変性セルロースとGHRP-2を合わせて経口投与した場合、消化管粘膜に対しGHRP-2の高濃度の水溶液を接触させるのと同様の状態となり、GHRP-2の吸収が改善される可能性を示唆するものである。

#### 【0054】試験例2

下記の参考例1~3の組成からなるGHRP-2を含む懸濁液と、参考例4(以下、対象2と称す)のGHRP-2の水溶液におけるタンパク分解酵素に対するGHRP-2の安定性を評価した。

#### 【0055】参考例1

GHRP-2/カルボキシメチルセルロース懸濁液

GHRP-2 0.1 mg

カルボキシメチルセルロース 10 mg

水 1 ml

GHRP-2 0.1mgを水1mlに溶かしたのち、カルボキシメチルセルロース10mgを加えて懸濁させた。

#### 【0056】参考例2

GHRP-2/コロイダルタイプ結晶セルロース懸濁液

GHRP-2 0.1 mg

コロイダルタイプ結晶セルロース 10 mg

水 1 ml

GHRP-2 0.1mgを水1mlに溶かしたのち、

コロイダルタイプ結晶セルロース10mgを加えて懸濁させた。

#### 【0057】参考例3

GHRP-2/結晶セルロース懸濁液

GHRP-2 0.1 mg

結晶セルロース 10 mg

水 1 ml

GHRP-2 0.1mgを水1mlに溶かしたのち、結晶セルロース(アビスルPH-301)10mgを加えて懸濁させた。

#### 【0058】参考例4

GHRP-2水溶液

GHRP-2 0.1 mg

水 1 ml

GHRP-2 0.1mgを水1mlに溶かした(対照2)。

【0059】参考例1、2、3で得られた懸濁液と参考例4(対照2)で得られた水溶液に、pH8.0のトリス塩酸緩衝液に溶かしたトリプシンまたはpH7.4のリン酸緩衝液に溶かしたキモトリプシン0.1ml(40単位)とそれぞれの緩衝液0.4mlを加え、GHRP-2と反応させ、1時間後に10重量%TCA(トリクロロ酢酸)水溶液を加えて酵素反応を停止させたのち、GHRP-2の残存量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

【0060】なお、高速液体クロマトグラフィーによる測定は、下記の条件によって行った。

高速液体クロマトグラフィー装置: LC-6AおよびLC-10A(島津製作所製)

検出器: SPD-6A, SPD-10A(224nm)(島津製作所製)

測定カラム: Cosmosil AR(ODS)4.5mm×25cm(ナカライテスク製)

移動相：アセトニトリル・水混液・トリフルオロ酢酸  
(15:5:0.01)

試料溶解液：反応停止液を遠心分離し、上清を用いて調製した。

内標準溶液：p-ヒドロキシ安息香酸プロピルの移動相\*

表 2

	GHRP-2の1時間後の残存率(%)			
	参考例1	参考例2	参考例3	対 照2
トリブシン	99.0	41.2	22.5	8.9
キモトリブシン	98.0	99.6	57.1	7.9

【0062】表2から明らかなように、対照2においては、GHRP-2の濃度が大きく低下しているのに比較し、参考例1、2、3の場合、GHRP-2濃度の低下が遅延されることが分かった。特に参考例1のカルボキシメチルセルロースの場合、反応液がpH4.1の酸性を示し、トリブシンおよびキモトリブシンの活性を低下させることも重なったと考えられる。このことは、GH

#### 【0063】試験例3

実施例2、3、4および比較例2(対照3)で得られた製剤をヒトに対し、それぞれGHRP-2 11mgを含む量で経口投与し、GHRP-2の吸収により分泌される成長ホルモンの血中動態を評価比較した(対照3について6名、実施例2、3、4について各5名)。また、実施例3については、投与時に、ドライシロップとして水50mlに十分に攪拌懸濁させてから投与した。結果を図1および図2に示す。図1および図2は、それぞれ実施例2~4と対照3の製剤をヒトに投与した場合の成長ホルモン最高血中濃度および血中濃度下面積の比較を示す図である。

【0064】水膨潤性セルロース類を含まない対照3による6名の平均の成長ホルモン分泌量は、最高血中濃度(Cmax)で22μg/L、血中濃度下面積(AUC)で1909μg・min/Lであった。これに対し、実施例2、3、4の各5名の平均の成長ホルモン分泌量は、最高血中濃度(Cmax)で各々67.7、50.5、65.8μg/Lであり、血中濃度下面積(AUC)は5378、4152、4854μg・min/Lであった。したがって、GHRP-2の製剤に結晶セルロースまたは水膨潤性変性セルロースを配合した製剤は、比較例2の製剤に比べて、最高血中濃度(Cmax)で約2.3~※

\* 溶液(1→20000)

結果を表2に示す。

【0061】

【表2】

※3.0倍、血中濃度下面積(AUC)で約2.2~2.8倍の成長ホルモン放出効果を示した。このことは、対照3に比較して実施例2、3、4は結晶セルロース、コロイダルタイプ結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース等の水膨潤性セルロース類を配合することで、試験例1、2に示した効果によりGHRP-2の吸収が改善されたためと考えられる。

#### 【0065】試験例4

GHRP-2、水膨潤性セルロース類およびGHRP-2に対し化学的に安定な添加物を配合し、更にGHRP-2の安定性の改善を目的とした経口製剤である実施例5、6、7、8につき、60℃および40℃、相対湿度75%の環境で30日間の安定性試験を実施した。本試験では、各製剤の肉眼による色調の変化の観察および高速液体クロマトグラフィーを用いて各製剤中のGHRP-2の含量変化を調査した。

【0066】なお、高速液体クロマトグラフィーによる測定は、下記の条件にて行った。

高速液体クロマトグラフィー：LC-6AおよびLC-10A(島津製作所製)

検出器：SPD-6A、SPD-10A(224nm)(島津製作所製)

測定カラム：Cosmosil AR(ODS)4.5mm×25cm(ナカライテスク製)

移動相：アセトニトリル・水混液・トリフルオロ酢酸(15:5:0.01)

試料溶解液：局方第1液を用いて抽出し、ろ過後、ろ液を用いて調製した。

内標準溶液：p-ヒドロキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(1→500)

結果を表3に示す。

【0067】

【表3】

表 3

	試験開始時	60℃ (30日間)	40℃, 75%RH (30日間)
実施例5	白色 18.8mg/錠 (100%)	白色 19.7mg/錠 (100%)	白色 19.0mg/錠 (100%)
実施例6	白色 19.9mg/錠 (100%)	白色 19.9mg/錠 (99%)	白色 19.7mg/錠 (99%)
実施例7	白色 19.9mg/g (100%)	白色 19.7mg/g (99%)	白色 19.8mg/g (99%)
実施例8	灰黄白色 19.7mg/g (100%)	灰黄白色 19.5mg/g (99%)	灰黄白色 19.7mg/g (100%)

注) 表中、中段は製剤1錠又は1gあたりに含まれるGHRP-2の量を示し、下段は試験開始時のGHRP-2の量を100%としたときの残存率を示す。

【0068】表3から分かるように、実施例5、6、7、8は何れの環境下においても色調の変化は認められなかった。

【0069】また、GHRP-2の含量の点においても、実施例5、6、7、8は殆ど含量低下が認められなかった。このことは、本発明によるGHRP-2の製剤は化学的に安定であることを示すものである。

#### 【0070】

【発明の効果】GHRPの経口製剤は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤（細粒剤）、ドライシロップ剤などの通常の剤形として製造可能であるが、いずれの剤形であっても、GHRPに結晶セルロースや水膨潤性変性セルロースを配合することにより、スラリーによるGHRPの部分的な高濃度領域が形成され、かつタンパク質分解酵素による分解を遅延させ、特に水膨潤性変性セルロースがカルボキシメチルセルロースの場合、それ自体が酸性を示すことから、タンパク質分解酵素の活性を低下させ、その結果、GHRPのタンパク質分解酵素による分\*

\* 解が抑制され、吸収性が改善される。

【0071】また、これらの水膨潤性セルロース類とGHRPに対して化学的に安定な添加物を用いることで、化学的に安定性の高いGHRPの経口製剤を供することが可能であり、かつ一般的な経口製剤に求められる、流通期間をも考慮した室温保存で、3年間の有効期限は確保できると考えられる。

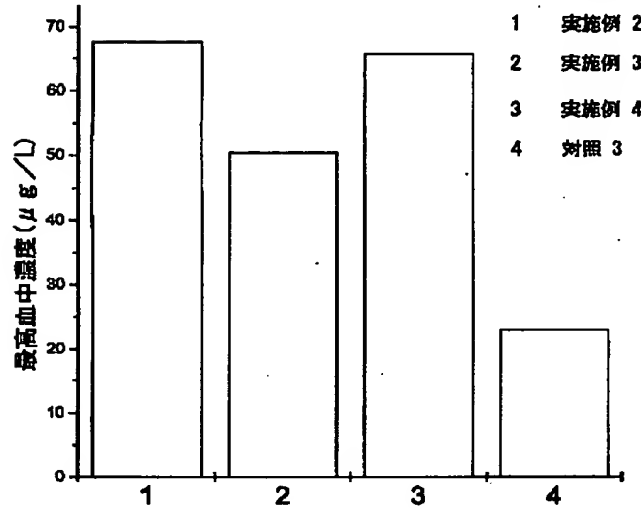
【0072】以上のことから、成長ホルモン分泌促進能が改善された化学的安定性の良好なGHRPの経口製剤を供することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

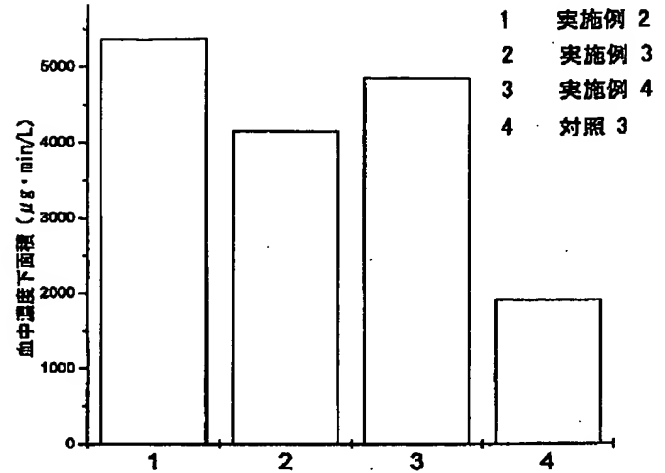
【図1】実施例2、3、4および対照3の製剤をヒトに投与した場合の分泌された成長ホルモンの最高血中濃度の比較を示す図である。

【図2】実施例2、3、4および対照3の製剤をヒトに投与した場合の分泌された成長ホルモンの血中濃度下面積の比較を示す図である。

【図1】

図1. 実施例2～4と対照3による  
成長ホルモン最高血中濃度の比較

【図2】

図2. 実施例2～4と対照3による  
成長ホルモン血中濃度下面積の比較

フロントページの続き

(72)発明者 平山 信  
 静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社  
 総合研究所内

(72)発明者 大谷 淑郎  
 静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社  
 総合研究所内